FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1908 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 22 Juillet 1908 à 1 heure

PAR

Gustave BLUSSON

Né le 28 Octobre 1876, aux Lilas (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CINNAMATE DE SOUDE

SON ACTION PHYSIOLOGIQUE

ET

SON ACTION DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. POUCHET, Professeur.

Juges : MM. GARIEL, » ; BLANCHARD, » ; BRANCA, Agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

Impressions Artistiques L.-Marcel Fortin et Cie

6, Chaussée d'Antin, 6

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen. . .	M. LANDOUZY
Professeurs . .	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale . .	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale .	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales . .	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUENU
Pharmacologie et matière médicale . . .	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale.	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie .	GILBERT-BALLET
Pathologie expérimentale et comparée . .	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies de l'encéphale . .	JOFFROY
Clinique des mal. cutanées et syphilitiques .	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux .	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU BERGER RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires .	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. AUVRAY	MM. CUNÉO	MM. LAUNOIS
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY
BEZANÇON F.	DUVAL P.	LENORMANT
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER
BROCA A.	GOUGET	MACAIGNE
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD
CARNOT	JEANSELME	MARION
CASTAIGNE	JOUSSET A.	RICHAUD
CLAUDE	OMBREDANNE	RIEFFEL, Chef des trav. anat.
MORESTIN	POTOCKI	SICARD
MULON	PROUST	ZIMMERN
NICLOUX	RENON	
NOBECOURT	LABRE M.	
COUVELAIRE	LANGLOIS	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni aucune improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE

DE

MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

Au Docteur RAMALLY

MÉDECIN-MAJOR DE L'ARMÉE

Hommage respectueux et reconnaissant

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur POUCHET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Directeur du Laboratoire du Comité consultatif d'Hygiène de France

Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Docteur REYNIER

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

C'est à vous, mon cher maître, que nous dédions particulièrement ce travail. C'est vous qui nous en avez donné l'idée et qui avez bien voulu nous aider de vos si excellents conseils.

Puissions-nous ainsi vous témoigner notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Le moment venu de terminer nos études médicales, nous considérons comme un devoir et aussi comme un plaisir de profiter de l'occasion qui nous est offerte pour remercier d'une façon particulière les maîtres qui ont bien voulu nous témoigner tant de sympathie et de bienveillance.

M. le Professeur agrégé Tuffier a été pour nous un maître éminemment bienveillant et ses excellentes leçons au lit du malade furent, pour nous, d'un précieux secours dans nos études chirurgicales.

M. le Professeur agrégé Duguet nous a enseigné l'art si difficile du diagnostic médical et le souvenir de ses remarquables cliniques reste profondément fixé dans notre esprit.

Que M. le Professeur agrégé Bonnaire veuille bien accepter ici le témoignage de notre reconnaissance ; nous n'oublierons jamais ses remarquables cliniques obstétricales qui seront pour nous d'un concours si précieux.

M. le Dr Comby nous a initié à la pratique si difficile de la clinique infantile ; nous n'oublierons jamais ses précieux conseils.

Que les Docteurs Brissemoret et Chevalier veuillent bien accepter nos remerciements pour l'aide et les avis autorisés qu'ils nous ont donnés dans la préparation de ce modeste travail.

M. le Professeur Pouchet nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse ; qu'il nous permette de lui adresser ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

C'est durant les nombreuses visites que nous faisions dans le service du Dr Reynier, à l'Hôpital Lariboisière, que nous fûmes surpris de voir employer dans le traitement des tuberculoses pulmonaires, qui venaient accompagner ou compliquer les tuberculoses chirurgicales soignées dans ce service, le cinnamate de soude à des doses bien supérieures à celles employées par le Dr Landerer, promoteur de cette médication et à celles que nous avions vu jusqu'alors employer en France.

Le Dr Reynier, à qui nous faisions part de notre étonnement, nous dit qu'il tenait cette pratique de médecins espagnols, le Dr Franz Herrero en particulier, qu'il en était fort satisfait, et nous montra des malades dont la tuberculose avait été améliorée ainsi d'une façon remarquable.

Ces malades, nous pûmes les suivre et constater le bien-fondé de ce qui nous avait été avancé ; à d'autres malades, personnellement et sous la surveillance du Dr Reynier, nous fîmes suivre le même traitement.

C'est, satisfait du résultat obtenu, que nous eûmes l'idée d'entreprendre ce modeste travail.

HISTORIQUE

On connaissait depuis longtemps l'action du baume du Pérou qu'on extrait du Myrospermum Pareiræ, et depuis longtemps on avait reconnu, ainsi qu'on peut le lire dans Gübler (*Traité de Thérapeutique*) son action toute spéciale dans les affections des muqueuses, dans le catarrhe pulmonaire, la bronchite chronique simple ou *compliquée de tubercules*, la laryngite chronique.

Mais c'est à Landerer que l'on doit d'avoir montré que le baume du Pérou agit surtout par l'acide qu'il contient, par l'acide cinnamique qu'il a si bien étudié et dont il a vanté les effets dans la tuberculose pulmonaire.

Dans son ouvrage intitulé *Le Traitement de la Tuberculose et la Cicatrisation des processus tuberculeux*, Landerer a montré l'action de l'acide cinnamique et de son dérivé le cinnamate de soude (hétol des Allemands) sur les lésions pulmonaires.

Il nous faudrait citer ici le travail entier de cet auteur ; qu'il nous suffise de dire que les résultats incontestables obtenus par lui, et dont il a publié les observations, l'ont été à la suite d'injections intraveineuses de cinnamate de soude, répétées deux fois par

semaine et à une dose qui ne devait pas dépasser 25 milligrammes du médicament (1). C'est cette dose du reste que nous trouvons comme dose maxima dans nos formulaires thérapeutiques, cette posologie ayant sans doute été faite d'après le travail du médecin de Stuttgart.

Ce traitement, en injections intraveineuses à doses relativement faibles, s'il a été essayé par quelques médecins français, a été rapidement abandonné, et nous n'avons pu trouver dans la littérature médicale d'observations publiant les résultats de ce traitement.

Ce n'est guère qu'en Espagne que nous voyons les médecins accorder quelque créance au traitement de Landerer par l'acide cinnamique.

Toutefois, les thérapeutes espagnols l'appliquaient d'une façon différente de celle du médecin allemand et c'est en injections hypodermiques et à des doses élevées qu'ils utilisaient dans la tuberculose les heureux effets du cinnamate de soude.

Le Docteur Espina (Académie Royale de médecine de Madrid) conseille l'injection répétée trois ou quatre fois par semaine, d'une dose de 10 cc. de sérum physiologique contenant 25 milligrammes de cinnamate de soude.

C'est ainsi que le Docteur Sanchez Herrero et son élève le Docteur Salvador Albasanz, considèrent comme minima des doses de 12 centigrammes d'une solution

(1) La dose de 25 milligrammes devrait être, à mon avis, une dose maxima (LANDERER, page 92).

de cinnamate de soude à 4 %; les doses de 20 centigrammes seraient des doses moyennes et 40 centigrammes doses maxima, et cela, tous les deux jours.

C'est la connaissance des résultats obtenus par les médecins espagnols dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, par les injections hypodermiques de cinnamate de soude, à doses élevées, qui a amené le Docteur Reynier à essayer et à vérifier leur méthode.

C'est à la suite des améliorations sensibles par lui-même obtenues, que notre maître nous a prié de bien vouloir, dans son service, appliquer et suivre ce traitement et en recueillir les observations.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Etant donné le peu de choses que l'on connaît de l'action pharmacodynamique de l'acide cinnamique et de son dérivé le cinnamate de soude, et afin de montrer le peu de toxicité de ce médicament, il nous a paru intéressant de rechercher les doses auxquelles il devient toxique, les effets de cette toxicité, l'action qu'il a sur le cœur, la circulation générale. — Durant ces recherches, nous verrons, entre temps, son action sur le système nerveux central.

RECHERCHE DE LA TOXICITE

Solution de Cinnamate de Soude dans l'eau distillée à la dose de 5 %.

Injection *intra-péritonéale* de 20 cc. de la solution par kilogramme d'animal, soit 1 gramme de cinnamate de soude par kilogramme.

Trois cobayes sont injectés selon cette formule, deux par la voie intra-péritonéale, un par la voie sous-cutanée.

Un cobaye, du poids de 350 grammes, reçoit une injection de 7 cc. de la solution, soit 0 g.35 de cinnamate de soude ; à un autre cobaye, de 400 g., une injection est faite de 8 cc. soit 0 g. 40 de cinnamate de soude. Ces deux injections sont faites par la voie intra-péritonéale. Les deux cobayes, nous allons le voir, se sont comportés d'une façon identique.

L'injection qui représente, comparativement au poids de l'animal, un volume considérable, est supportée sans douleur apparente.

5 minutes après l'injection, le cobaye (350 grammes), qui a reçu une injection intra-péritonéale, présente une violente dyspnée, le cœur est accéléré ; au bout de 8 minutes, l'animal est atteint de paraplégie, son train de derrière s'affaisse, il demeure dans la position où on

le met, les membres postérieurs demeurent insensibles à la piqûre et au pincement — La dyspnée est toujours aussi intense — la piqûre de l'oreille ne donne lieu à aucun mouvement réflexe — Au bout de 25 à 30 minutes, les phénomènes s'amendent, l'animal, qui, jusqu'alors, était étendu à plat ventre et de tout son long, recouvre la capacité de mouvoir son train de derrière; bien que persiste encore l'anesthésie de tous les membres inférieurs, l'animal s'asseoit et bientôt entre dans un sommeil profond d'où on ne le sort qu'avec peine.

A un cobaye pesant 370 grammes, nous avons fait une injection de 9 cc. de la solution de cinnamate de soude à 5 %, soit 1 g. 25 de cinnamate de soude par kilog. d'animal.

L'injection par la voie intra-péritonéale fut faite à 4 h. 30.

A 4 h. 34, l'animal présente une dyspnée intense avec déjà difficulté de mouvoir ses membres postérieurs.

A 4 h. 38, la paraplégie est complète, l'immobilité est absolue ; on a beau pincer l'animal, son insensibilité est entière ; un flacon d'ammoniaque placé sous son nez lui procure assez difficilement un mouvement de recul. Le cœur est rapide et très irrégulier.

A 4 h. 45, la respiration devient pénible et lente, le cœur est considérablement ralenti, l'animal est dans un état de rigidité absolue, sa température est très abaissée et ce n'est qu'à de rares intervalles que l'on voit se soulever son thorax.

Le cobaye (420 grammes), qui reçoit par voie sous-cutanée une injection proportionnelle à celle que reçurent les deux cobayes précédents, ne présente, lui, aucun symptôme de paralysie, ni de paraplégie, on peut observer seulement un peu de dyspnée, d'accélération du cœur, d'hébétement, d'ébriété.

Un autre cobaye de 410 gr., auquel nous faisons une injection de 10 cc. 25 de la solution, soit 1 gr. 25 par kilog. d'animal, soit 0 gr. 51 de cinnamate de soude, et auquel l'injection est faite par une voie sous-cutanée ne présente, lui aussi, que des phénomènes légers, un peu de dyspnée, un peu d'hébétude et c'est tout.

L'injection est faite à 4 h. 22, à 4 h. 40, l'animal a repris son agilité. Plus de dyspnée, plus d'accélération cardiaque et, à un aucun moment, il n'y a eu menace de paraplégie.

Enfin, à un cobaye de 620 grammes, nous faisons une injection de 18 cc. 20 de la solution, soit 1 gr. 50 de cinnamate de soude par kilog.

Ici, les phénomènes sont plus intenses et se succèdent avec plus de rapidité.

L'injection est faite à 4 h. 4.

A 4 h. 8, l'animal s'étend de tout son long. On remarque une émission d'urine suivie ou accompagnée d'une paraplégie complète, dyspnée excessivement intense, cœur très rapide.

A 4 h. 13, l'animal est complètement immobile, en état de rigidité, il ne réagit plus d'aucune façon à la

piqûre faite sur les membres supérieurs ; les réflexes oculaires seuls sont conservés, du mucus en assez grande quantité s'échappe de la cavité buccale ; la respiration devient lente et saccadée ; le cœur est petit et irrégulier.

Le lendemain, aucun de ces animaux n'est mort, leur état est en tout semblable à celui des cobayes non injectés.

Solution de cinnamate de soude à 10 %

A un cobaye de 290 gr., nous faisons une injection intra-péritonéale de 5 cc. 05 de la solution, soit 1 gr. 75 de cinnamate de soude par kilog. d'animal — une malformation rectale nous a empêché de prendre la température.

L'injection est faite à 2 h. 43.

A 2 h. 46, la dyspnée est intense — commencement des phénomènes paraplégiques avec conservation de la sensibilité des membres postérieurs ; l'animal se couche sur le côté et est dans l'impossibilité de se remettre sur ses pattes.

A 3 heures, l'animal dort, le cœur est lent et faible.

A 3 h. 4, la respiration est ralentie, l'animal est dans un sommeil profond.

A 3 h. 12, l'anesthésie est complète, l'animal ne réagit plus ni au pincement ni à la piqûre.

A 3 h. 20, les réflexes oculaires sont presque nuls — émission de matières fécales.

A 3 h. 45, le cœur est à peine perceptible — le thorax se soulève lentement et à de très rares intervalles.

A 4 h. 05, l'animal meurt.

— A un cobaye du poids de 270 grammes, nous injectons 5 cc. 40 d'une solution de cinnamate de soude à 10 %, soit 2 gr. par kilog. d'animal.

L'injection est faite à 3 h. 8 — la température rectale étant de 36° 7,

A 3 h. 10 apparition de la dyspnée.

A 3 h. 12, l'animal s'endort — puis apparaît la paraplégie avec demi-anesthésie des membres postérieurs.

A 3 h. 13, le cobaye se couche sur le côté en état de sommeil complet — la température rectale est de 36° 7.

A 3 h. 18, à la dyspnée succède une diminution du nombre des mouvements respiratoires — la température rectale est de 36°.

A 3 h. 20, l'état général est le même, mais la température s'abaisse jusqu'à 34°5 .

A 3 h. 37, le cœur est lent et irrégulier — la respiration est très ralentie — la température est de 34°3.

A 3 h. 45, apparaissent les hoquets — la température est de 34°.

A 4 heures, l'animal meurt.

— A un cobaye de 620 grammes, nous faisons une injection de 12 cc. 40 l'une solution de cinnamate de

soude à 10 %, soit 2 gr. de cinnamate de soude par kilog. d'animal.

L'injection est faite à 4 h. 43, — la température rectale est de 36° 5.

A 4 h. 48 la dyspnée est intense — paraplégie — la température rectale est de 36° 3.

A 4 h. 55, l'animal dort, se couche sur le côté — respiration ralentie — la température rectale est de 36°.

A 5 h. 10, le réflexe oculaire est aboli — le cœur est à peine perceptible — les mouvements respiratoires sont presque nuls — la température rectale est de 35°.

A 5 h. 30, l'animal meurt.

A l'autopsie que nous avons faite, le lendemain, de ces cobayes, nous trouvons les symptômes de la mort par asphyxie.

Le sang est nettement liquide et de couleur sombre, presque noir.

Les poumons présentent de la congestion et, à la coupe, offrent des foyers hémorrhagiques.

Le cœur droit contient du sang et des caillots.

L'encéphale, les méninges sont congestionnés de même que les parois du crâne.

Au niveau du foie et du rein, on remarque aussi de la congestion.

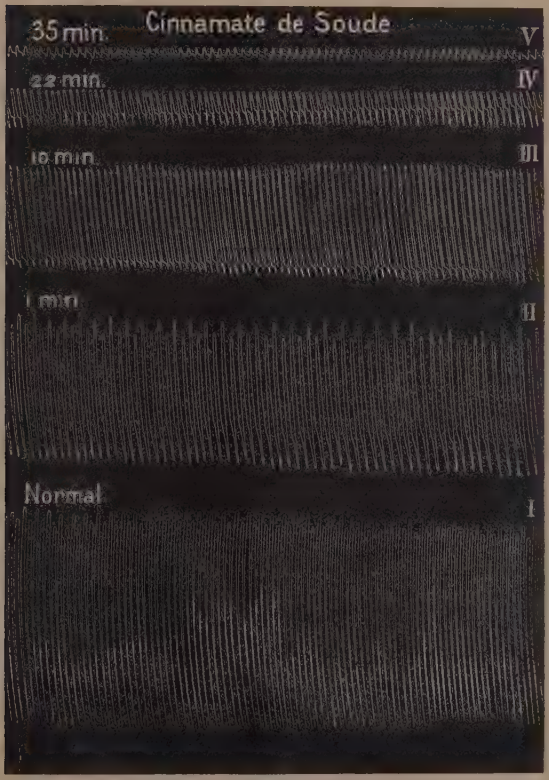
Nous voyons donc, à la suite de ces expériences, que l'action du cinnamate de soude ne détermine la mort de l'animal qu'à des doses relativement fortes ; que,

d'autre part, l'action de ce corps se porte surtout sur le système nerveux central, déterminant une diminution de l'excitabilité sensitive, motrice et réflexe.

Les phénomènes toxiques viennent confirmer les expériences précédentes en montrant que la mort se produit par paralysie généralisée avec asphyxie.

ACTION SUR LE CŒUR

Cœur de lapin isolé — circulation artificielle avec du liquide de Locke à la température de 38°, puis avec du sérum de Locke contenant 2 g. p. 1000 de cinnamate de soude — inscription par poulie de renvoi avec un myographe. Vitesse du cylindre 4 $^{c}/_{in}$ 6 à la minute.



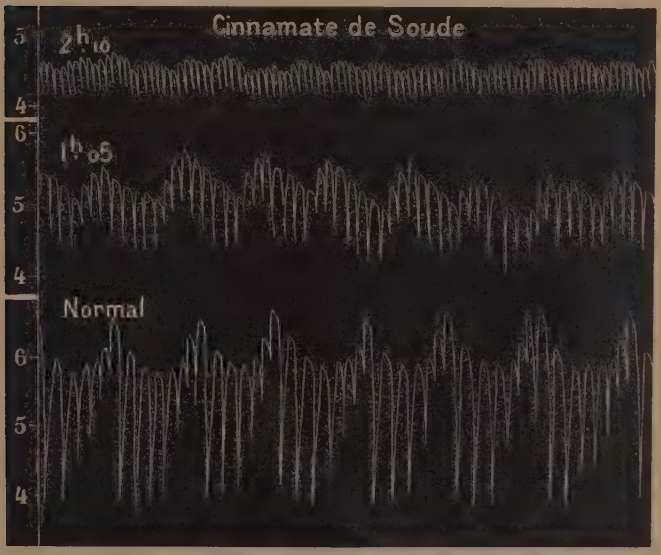
HEURE	NOMBRE DE CONTRACTIONS indiquées à la minute	HAUTEUR EN CENTIMÈTRES de la contraction	OBSERVATIONS
3 h.	108	3 cent.	Normale immédiatement après injection
3 h. 5	82	2,2	
3 h. 9	108	1,3	
3 h. 14	88	1,7	
3 h. 19	94	1,2	
3 h. 24	86	0,18	
3 h. 28	98	0,10	
3 h. 35	92	0,06	
3 h. 39			Les oreillettes continuent à battre régulièrement ; le cœur se rétracte peu à peu et s'arrête définitivement.
3 h. 41			Cœur totalement inexcitable électriquement.

Il appert de cette expérience que, sous l'influence du cinnamate de soude, on voit d'abord se produire un ralentissement passager des contractions cardiaques en même temps qu'une diminution de leur énergie — ultérieurement, le rythme des contractions redevient normal — l'énergie systolique s'atténue progressive-

ment, puis le cœur s'arrête en diastole et devient électriquement inexcitable.

ACTION SUR LA CIRCULATION GENERALE

Chien de 31 kg 500 — chloralisé — pression fémorale prise avec le kymographion de Ludwig — injection intraveineuse par la saphène.



HEURE	PULSATIONS à la minute	PRESSION en centimètres	RESPIRATIONS à la minute	OBSERVATIONS
	59	13cent. — 7cent.8	9	Normale.
3 h.	160	12.6 — 7.8	9 + ½	Injection de 3 gr. 20 de cinnamate de soude dans 100 cc. d'eau.
3 h. 10	56	13.4 — 7.8	8	Léger ralentissement des pulsations et des mouvements respiratoires.
3 h. 20	65	3.6 — 8.4	5 + ½	Le ralentissement respiratoire s'accentue.
3 h. 30	64	13.2 — 8.1	5	
3 h. 42	71	13 — 8.6	6 + ½	Nouvelle injection de 3 gr. 20 de cinnamate de soude dans 100 cc. d'eau.
3 h. 48	63	13.6 — 7.8	8	Légère accélération des contractions cardiaques.
3 h. 55	61	13.4 — 7.4	6	
4 h. 10	74	12 — 9.4	10	Accélération de la respiration et de la circulation. La tension sanguine tend à s'abaisser.
4 h. 25	71	11.4 — 8.6	10	
4 h. 55	78	9.8 — 7.4	13	Accélération des contractions cardiaques, avec diminution d'énergie. La tension sanguine baisse. La respiration s'accélère.
5 h. 15	104	9.4 — 8	17 + ½	
5 h. 30	113	9.4 — 8	20	Accentuation des mêmes phénomènes.
6 h. 10	110	9.4 — 8.6	22	L'animal, mis en liberté, est, le lendemain, complètement rétabli.

Il est loisible de voir d'après cette expérience que l'action d'une dose relativement forte de cinnamate de soude en injection intraveineuse ne présente pas de phénomènes marqués chez le chien. On remarque seulement une diminution progressive de l'énergie

cardiaque, avec augmentation des battements et diminution de la pression sanguine, avec également une accélération progressive des mouvements respiratoires qui deviennent plus superficiels.

Tous ces phénomènes sont absolument concordants avec l'hypothèse émise d'une action de l'acide cinnamique sur le système nerveux central, amenant la diminution de l'excitabilité sensitive et motrice, avec paralysie plus ou moins accentuée suivant la dose.

Le cinnamate de soude paraît donc se conduire physiologiquement comme un hypnotique vrai.

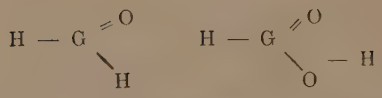
Ces phénomènes hypnotiques — il importe de le faire remarquer — ne se montrent qu'avec des doses considérables.

Cette propriété pharmacodynamique, que nous constatons dans l'emploi du cinnamate de soude, trouve son explication dans sa formule chimique elle-même, et nous ne pouvons mieux faire que de citer, comme preuve à l'appui de cette théorie, le compte rendu de la Société de Biologie dans lequel le Dr Brissemoret étudie les propriétés pharmacodynamiques de la fonction acide.

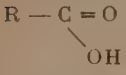
Des recherches de Fleig (1) sur l'action physiologique de la formaldéhyde

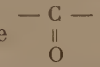
---

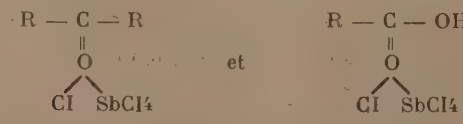
(I) Comptes rendus de la Société de Biologie, 1907, XLII, p. 298.



comparée à celle de l'acide formique, je puis déduire, dit le Dr Brissemoret, que, dans plusieurs de ses réactions pharmacodynamiques, l'acide formique se conduit comme une aldéhyde : d'ailleurs, l'existence dans cet acide du groupement fonctionnel aldéhyde — CH = O peut être mise en évidence par quelques-unes de ses réactions chimiques.

La persistance de propriétés qui permettent de caractériser la fonction cétone dans beaucoup de composés organiques renfermant le groupement fonctionnel  ou qui possèdent une fonction dérivée de la fonction acide est facile à constater.

1° Le carbonyle  présente dans les acides des propriétés basiques analogues à celles qu'il montre dans les cétones : on a écrit les combinaisons :



2° L'iode, en présence de KI, réagit, en utilisant le procédé de A.-M. Clover sur les cétones, et des fonctions dérivées de la fonction acide pour donner des combinaisons comparables $(C^{13}\ H^{10}\ O)^9\ KI^2\ I^7$ pour la

benzophénone $(C^{14}\ H^{10}\ O^3)^{12}\ KI^4\ I^{11}$ pour l'anhydride benzoïque par exemple, et que ne fournissent pas les corps qui ne contiennent pas le groupement $-\overset{\|}{\underset{O}{C}}-$

3° L'oxyammoniaque peut donner, aux dépens de lactones, des oximes : telle est la coumaroxine.

4° PCI^5 réagissant sur les amides donne transitoirement un dérivé dichloré $R - CCI^2 - Az\,H^2$ analogue à celui qui prend naissance dans l'action qu'exerce cet agent chlorurant sur les cétones $R - CCI^2 - R$.

5° Des dérivés des deux groupements fonctionnels cétone, alcool, fixés sur le même atome de carbone $R - C \begin{matrix} \diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown OH \end{matrix}$ et dont le mode d'attache particulier communique à un composé organique des propriétés acides, existent : ce sont les iminoéthers de formule $R - C \begin{matrix} \diagup\!\!\diagup Az\ H \\ \diagdown O - R, \end{matrix}$ obtenus en faisant réagir sur les amides argentiques un iodure alcoolique.

En pharmacodynamie, la fonction cétone peut être caractérisée dans un grand nombre de composés organiques qui contiennent cette fonction :

$CH^3 - CO - CH^3$, $C^2H^5 - CO - C^2H^5$, $C^6H^5 - CO - CH^3$, $\begin{matrix} CH^2 - CH^2 \\ CH^2 - CH^2 \end{matrix} \diagdown\!\!\diagup CO$, etc.

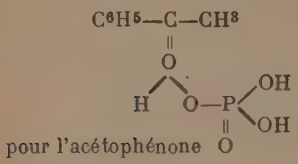
par les propriétés narcotiques qu'elle leur confère. On retrouve précisément ces propriétés narcotiques chez quelques acides :

L'acide butyrique $C^2H^7 - C \begin{matrix} \diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown OH \end{matrix}$ est narcotique pour le chien (Lewin).

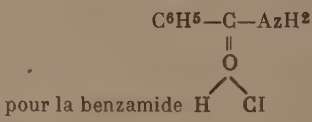
L'acide crotonique $CH^3— CH = CH — C\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$ est narcotique pour la grenouille (Lewin).

Le benzoate de soude $C^6H^5— C\begin{matrix}O\\ONa\end{matrix}$ est hypnotique pour l'homme (Stokvis).

L'action hypnotique des cétones $C^6H^5 — CO — CH^3$, $C^6H^5 — CO — C^2H^5$, etc., est analogue à celle que provoquent la benzamide $C^6H^5— CO — AzH^2$ et beaucoup d'amides dérivés d'acides aromatiques. Or, le groupement $— \overset{\overset{O}{\|}}{C} —$ que possèdent l'acétophénone et la benzamide est comparable au point de vue chimique puisqu'il est salifiable dans ces deux composés ; on connaît, en effet, les sels très peu stables :



pour l'acétophénone



pour la benzamide

En résumé, des acides organiques ou des dérivés de la fonction acide peuvent donc, dans certaines circonstances, dissocier leur groupement fonctionnel, permettant ainsi au carbonyle qu'ils contiennent de garder son individualité chimique et physiologique.

Ce qui vient d'être dit s'applique également à l'acide cinnamique $C^6H^5— CH = CH — \underline{\underline{CO}} — OH$, dans lequel l'individualité — CO — explique les propriétés hypnotiques.

PHYSIOLOGIE DU TRAITEMENT PAR LE CINNAMATE DE SOUDE

Son action dans la Tuberculose pulmonaire

La leucothérapie — terme employé pour la première fois par Labbé en 1903 — thérapeutique cellulaire du sang, de Chauffard — est une méthode qui consiste à provoquer artificiellement une leucocytose destinée à augmenter les réactions naturelles de l'organisme contre les infections microbiennes.

On connaît aujourd'hui une longue liste de substances capables d'augmenter le nombre des leucocytes et parmi elles vient en bon rang le cinnamate de soude.

Du travail de Richter et Spiro, nous extrayons ce qui suit : « Nos expériences faites sur l'homme aussi bien que sur les animaux et dans lesquelles nous nous sommes servis de l'émulsion d'acide cinnamique employée pour l'usage thérapeutique, ont montré que l'acide cinnamique et ses dérivés font partie des substances capables de provoquer la plus forte leucocytose, que cette action se manifeste avec intensité à la suite d'injections intraveineuses et qu'elle est relativement plus faible à la suite de l'injection sous-cutanée ».

Etant donnée cette faculté qu'a le cinnamate de soude de créer une hyperleucocytose intense, il est permis de

se demander, si le rôle des leucocytes étant connu, il n'y a pas là une explication de l'action thérapeutique du cinnamate de soude.

En effet : le leucocyte ne se borne pas seulement à assimiler les médicaments, mais il les transporte aussi à travers l'organisme et il les apporte au point où leur activité est nécessaire pour aider les tissus à lutter contre une infection ou une intoxication.

Les recherches de Cohnheim, Ponfick, Slaviansky, Rutimeyer ont montré que, chez les animaux sains, les substances médicamenteuses sont portées par les globules blancs dans le foie, la moelle des os, la rate, etc ; il n'en est pas de même chez les animaux malades où ces substances se déposent d'une façon prépondérante au niveau des organes lésés. Ainsi, les leucocytes apporteraient le mercure aux lésions syphilitiques, le fer aux organes hématopoïétiques des anémiques, l'arsenic à la glande thyroïde et aux productions épidermiques, l'acide cinnamique aux foyers de tuberculose pulmonaire.

Ce transport et cette localisation élective se feraient grâce à la chimico-taxie qui appelle les leucocytes vers tout foyer irrité, infecté ou traumatisé de l'organisme, grâce aussi à la *spécificité de localisation* des médicaments dont il faut sans doute tenir un très grand compte (1).

Aussi, quoi qu'en dise Landerer, nous pensons que

(1) Bezançon et Labbé. — Traité d'Hématologie.

l'hyperleucocytose qui suit les injections de cinnamate de soude est plus qu'un élément intéressant du traitement, et Schüller a bien démontré que les leucocytes chargés de l'émulsion se déposent aux endroits malades et y provoquent une inflammation salutaire ; et les observations histologiques faites sur les poumons et épiploons tuberculeux n'ont fait que confirmer cette théorie.

Toutefois, cette leucocytose seule ne peut être considérée comme l'agent unique de l'action du cinnamate de soude dans l'évolution des processus tuberculeux, car dans d'autres affections (entre autres dans une actinomycose des plus graves, dans deux sarcomes inopérables, dans trois carcinomes inopérables), les injections de cinnamate de soude n'ont donné aucun résultat.

Il faudrait donc accorder à l'acide cinnamique et à ses dérivés une autre propriété que celle d'être leucocytaires : c'est celle de posséder une *spécificité de localisation* et la faculté d'avoir un certain rapport particulier avec les bacilles tuberculeux et avec les toxines qu'ils produisent.

Cela ne veut pas dire évidemment que l'acide cinnamique soit un spécifique contre la tuberculose, mais qu'il est un médicament dont la spécificité, d'après l'ingénieuse hypothèse de Behring, ne serait autre que la propriété qu'a une substance de se combiner avec les poisons engendrés par certaines bactéries pour donner naissance à des produits non toxiques.

Bien des faits semblent démontrer que l'action de l'acide cinnamiqne doit être comprise dans ce sens, puisque les animaux sains — et Landerer l'a bien démontré — n'éprouvent de sa part aucune influence et que son efficacité semble liée à l'existence des processus tuberculeux.

Toutefois, l'acide cinnamique ne confère aucune immunité contre la tuberculose; il n'est point d'observations cliniques qui plaident en faveur de cette opinion.

Si donc, une des fonctions principales de l'acide cinnamique est de créer une leucocytose de laquelle découle son action thérapeutique, il doit être important de connaître l'évolution de cette leucocytose artificielle, la façon dont elle va se produire devant être pour nous, comme nous l'allons voir, une raison et une preuve de la nécessité qu'il y a de faire, et à des doses relativement élevées, des injections fréquentes de cinnamate de soude.

L'hyperleucocytose produite par l'acide cinnamique a été fort bien étudiée par Richter et Spiro, auxquels nous empruntons les lignes suivantes :

« L'augmentation du nombre des leucocytes, à la suite d'injections d'acide cinnamique, commence à se produire au bout d'une heure environ ; elle a atteint son maximum, dans la plupart des cas, au bout de trois à quatre heures, plus souvent au bout de huit heures ; puis, du moins, après l'emploi de doses moyennes, le nombre des leucocytes a diminué peu à peu pour revenir

à l'état normal au bout de vingt-quatre heures environ. Cet accroissement du nombre des leucocytes était déjà très marqué à la suite d'une seule injection ; il s'accentuait encore davantage *quand les doses étaient un peu augmentées ou quand les injections étaient fréquemment renouvelées* ».

En multipliant ainsi les injections, nous obtenions des résultats qui différaient de ceux observés d'habitude ; le retour à l'état normal était retardé, ne se produisant parfois qu'au bout de quarante-huit heures.

Si, ce retour à l'état normal ne s'étant pas encore fait complètement, on pratiquait une nouvelle injection, nous constations alors que les accroissements, avec ces doses successives, devenaient encore plus marqués.

Bien que ces injections répétées eussent pour résultat d'élever le nombre absolu de leucocytes, nous constations que, si l'on ne renouvelait pas l'injection, la persistance de la leucocytose n'allait pas au delà de quarante-huit heures. »

Signalons en passant la théorie qu'émet Löwit que l'action leucocytosique d'une série de substances est précédée d'une période dans laquelle le nombre des leucocytes est diminué et il exprime son idée en disant que cette diminution est en connexion causale avec la leucocytose, que la leucocytose n'est, suivant son expression, que la conséqnence d'une « leukolyse ».

Landerer prétend qu'il n'a jamais constaté, dans ses expériences avec l'acide cinnamique, une diminution

des leucocytes en rapport avec une augmentation ultérieure.

Cependant, parmi les numérations globulaires que nous avons faites sur plusieurs malades, chez l'une d'entre elles nous avons remarqué ce phénomène d'hypoleucocytose précédant l'hyperleucocytose, phénomène que signale Löwit.

C'est ainsi que cette malade qui, avant l'injection de 5 cc. d'une solution de cinnamate de soude à 1 p%, offre à l'examen que nous avons fait avec M. Masson 5,825 leucocytes, présente, lors d'un nouvel examen hématimétrique fait quatre heures et demie après l'injection, 3,300 leucocytes. Enfin, au bout de vingt-quatre heures, les leucocytes sont au nombre de 8,450.

Au point de vue anatomo-pathologique, d'après Landerer, l'action du traitement par l'acide cinnamique est la suivante :

Avec le cinnamate de soude, la dilatation capillaire est très manifeste, souvent même très fortement accentuée, mais les hémorrhagies ne se rencontrent à peu près jamais.

Les résultats de l'examen histologique, à la suite du traitement de la tuberculose par l'acide cinnamique, sont, comme nous l'avons vu, parfaitement concordants, soit qu'il s'agisse d'une tuberculose expérimentale chez l'animal, d'une tuberculose des poumons ou d'une tuberculose du péritoine.

Si nous résumons les résultats des observations,

nous constatons qu'au début du traitement par l'acide cinnamique il se produit une dilatation des capillaires, une accumulation des leucocytes, ordinairement multinucléaires, à l'intérieur et à l'extérieur des vaisseaux, et sans doute aussi une imbibition séreuse abondante, démontrée par les phénomènes de gonflement dont les tissus sont le siège. Plus tard apparaissent, à côté des leucocytes, des cellules fusiformes, avec formation de fibres de tissu conjonctif, des cellules épithéliales et de jeunes vaisseaux, qui pénètrent dans les foyers tuberculeux, s'y développent, en même temps que les masses nécrotiques se rapetissent et finalement se résorbent ; de sorte que, à la place des processus tuberculeux, on finit par avoir un tissu conjonctif et vasculaire, d'abord riche en noyaux. Ce tissu passe ensuite à l'état de tissu cicatriciel. Le produit tuberculeux est devenu une cicatrice. — Contrairement à ce qui se passe avec la tuberculine, les processus provoqués par l'acide cinnamique ne montrent aucune tendance à la mortification, mais offrent, au contraire, dès le début, un caractère accentué de productivité.

Les processus provoqués par l'acide cinnamique présentent, comme nous l'avons déjà dit, une certaine analogie avec ceux qui se produisent à la suite de l'implantation de corps étrangers, de petits morceaux de foie morts, de capsules de verre, etc., à la suite de l'injection de bacilles tuberculeux privés de vie. L'organisation, ou plutôt la substitution du thrombus rouge, du

coagulum sanguin, de l'escarre sanguine humide, sont aussi des phénomènes du même genre.

Il n'est pas facile de donner une classification des effets de l'acide cinnamique.

Au début du traitement par l'acide cinnamique, nous observons sous les signes d'une inflammation aiguë (dilatation des capillaires et des veines, émigration des globules blancs et transsudation séreuse). Cette inflammation doit être considérée comme déterminée chimiquement. Plus tard, le processus affecte un caractère prononcé de productivité. L'ectasie capillaire, la leucocytose, restent, il est vrai, manifestes ; mais la formation nouvelle d'éléments fixes de tissus, de cellules et de fibres de tissu conjonctif, de vaisseaux, prédomine alors tellement, que l'on doit mettre ce processus sur le compte de la régénération ou plutôt de la cicatrisation.

On devrait admettre que l'acide cinnamique et le poison tuberculeux, mêlés ensemble, donnent naissance à une matière qui provoque une inflammation locale ; cette matière est en quantité d'autant plus grande, que le processus est plus récent et le poison tuberculeux plus abondant, et la quantité de cette matière diminue à mesure que le poison tuberculeux devient moindre.

A l'appui de cette manière de voir, je citerai ce fait d'observation que l'acide cinnamique ne provoque aucune inflammation dans les organes sains.

CONSIDÉRATIONS

sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par le cinnamate de soude en injections hypodermiques à doses élevées.

Etant donné ce que nous venons de dire du cinnamate de soude, de son peu de toxicité, de son action physiologique, de sa fonction chimico-tactique et leucocytaire, de son influence prépondérante au niveau des foyers de tuberculose pulmonaire, nous allons essayer de montrer brièvement les considérations qui nous ont amené à substituer à la méthode de Landerer les injections hypodermiques de cinnamate de soude à doses élevées dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

L'action du cinnamate de soude, nous l'avons vu, présente en injections intraveineuses une action chimico-tactique plus intense que lorsqu'il est donné en injections hypodermiques.

Malheureusement, et peut-être est-ce là, comme le dit le Dr Espina, une difficulté qui s'opposait à la propagation du traitement de Landerer, l'injection intraveineuse est une opération assez difficile et qui peut être dangereuse; aussi lui préférons-nous et pour cette raison la voie hypodermique ; mais alors il nous faudra, pour

arriver au même résultat, augmenter les doses, et nous allons le voir, la fréquence des injections.

Etant donné, en effet, ce que nous apprennent Richter et Spiro de l'augmentation de l'action chimico-tactique du cinnamate de soude, en même temps que s'augmentent les doses (connaissant la faible toxicité du médicament) il s'ensuit la nécessité de donner des doses fortes pour avoir un résultat proportionnel.

Sachant aussi que la leucocytose artificielle provoquée par l'introduction dans l'organisme de l'acide cinnamique disparaît au bout de quarante-huit heures au maximum, nous en déduisons la nécessité de faire une injection au moins tous les deux jours, et, cela, les Docteurs Sanchez Herrero, Espina, Salvador Albasanz, sans donner les raisons de cette façon de faire, ont été amenés à agir ainsi.

Les observations que nous citerons du Dr Salvador Albasanz, du Dr Reynier et celles que nous avons pu prendre nous-même, sont les meilleurs témoignages de l'efficacité de cette méthode.

La solution dont nous nous servons est une solution de cinnamate de soude de 1 gramme dissout dans 100 cc. de sérum physiologique et il est à penser qu'étant donné l'action leucocytaire de ce sérum, cette adjonction du dissolvant est un précieux adjuvant de la médication.

Chez les tuberculeux non fébriles nous faisons tous les deux jours une injection hypodermique de 5 cc. de la

solution précitée et nous augmentons progressivement la dose jusqu'à 10 cc.

Chez les tuberculeux avec fièvre, aux injections hypodermiques qui, comme toute injection sous-cutanée, peuvent donner une recrudescence de fièvre, nous substituons les injections intra-rectales de 10 cc. puis de 15 cc. de la solution, et cela tous les deux jours, chaque injection étant précédée d'un lavement évacuateur.

Sous l'influence de ce traitement nous voyons, et c'est là le phénomène primordial, la toux diminuer, l'expectoration devenir moins abondante, les sueurs s'améliorer et les phénomènes d'auscultation, sinon disparaître complètement, tout au moins s'amender de façon très notable.

Que l'on ne vienne pas dire que ce sont là des faits que l'on retrouve avec toutes les médications employées chez les tuberculeux au début, car, justement dans les observations que nous allons citer, ce sont des cas de tuberculose que l'on peut dire avancée, qui ont été traités et dans lesquels, on peut le voir, l'action thérapeutique du cinnamate de soude est manifeste.

OBSERVATION I

Docteur Salvador Albasanz Echerrerria
Thèse de Madrid, 1903

R. A. G., âgé de 47 ans, entre à la clinique le 22 novembre 1900 et est placé au lit n° 8.

Pas d'antécédents héréditaires. Comme antécédents personnels il dit avoir souffert d'impaludisme et de fréquents catarrhes bronchiques. — Alcoolique.

A l'examen : pas de symptômes généraux. Comme symptômes fonctionnels, dyspnée fréquente, toux le matin, avec expectoration.

A la percussion, matité aux deux sommets, à l'auscultation, respiration rude, râles crépitants et ronflants.

Crachats denses et légèrement jaunâtres. Examen bactériologique positif.

Le traitement de cinnamate de soude a été institué dès le début, et le malade sort de la clinique guéri, le 15 janvier 1901.

OBSERVATION II

Docteur Reynier (*Hopital Lariboisière*)

Eug. Amb. — 20 ans — sertisseur.

Le malade (que nous avons su plus tard être soigné depuis plusieurs mois pour tuberculose pulmonaire) est

amené dans le service, salle Ambroise Paré, le 26 mars 1906, dans l'après-midi et est reçu d'urgence. Son état, en effet, paraît très grave. Le malade a le ventre ballonné — vomit — n'a pas été à la selle et ne rend pas de gaz depuis 48 heures. Il a le facies péritonéal, les traits tirés, le nez violacé ainsi que les mains : le pouls très petit, très rapide, est à 130. La température est à 39°.

On le reçoit donc avec le diagnostic d'appendicite et on appelle M. le Dr Savariaud qui, devant les symptômes d'occlusion intestinale qu'il relève, croit devoir intervenir.

A sa grande surprise, il trouve les anses intestinales très dilatées, mais l'appendice est normal ; et se contentant de cette incision exploratrice, devant l'état précaire du malade, il referme l'abdomen.

Les jours qui suivent l'opération, le malade paraît tellement bas qu'on s'attendait à sa fin ; cependant à force de strychnine, d'huile camphrée, on arrive à le remonter — et le troisième jour qui suit l'opération, il rend des gaz mais ne va à la selle qu'à la suite d'un lavement à l'alcool camphré.

Mais alors l'attention est attirée sur sa toux. Il remplit son crachoir de gros crachats nummulaires qui ne laissent guère de doutes sur le diagnostic.

A la percussion, les sommets sont mats. — Au sommet gauche, en arrière, l'auscultation nous fait constater une respiration diminuée, des craquements humides,

du retentissement de la voix et de la toux. Le reste du poumon est normal.

Du côté droit, dans la fosse sus-épineuse, submatité et résistance au doigt.

Respiration rude et affaiblie. Gros craquements humides. Retentissement marqué de la toux et de la voix. Région du trile sonore. Pas de souffle, d'adénopathie.

En avant, sommet droit : Matité sur deux travers de doigt au-dessous de la clavicule. Reste du poumon, sonore.

Vibrations exagérées à trois travers de doigt au-dessous de la clavicule.

Respiration soufflante à l'inspiration et à l'expiration. Gros râles humides. Gargouillement. Râles sous-crépitants. Retentissement de la voix et de la toux.

Sommet gauche : sonorité et vibration normale, respiration faible et rude. Râles sous-crépitants.

En résumé, nous avions là les signes d'infiltration et de début de ramollissement à gauche.

A droite, ceux d'une légère excavation en avant, avec infiltration et ramollissement en arrière.

Cette auscultation donnait la raison des températures vespérales élevées, atteignant 39°, et qui se continuaient malgré l'opération.

On pouvait alors faire le diagnostic. Evidemment on s'était trouvé en présence d'un bacillaire cachectique, miné par la fièvre, qui avait fait de la dilatation aiguë stomacale avec parésie intestinale.

Le diagnostic s'affirma les jours suivants. Lorsque le 9e jour, on enleva les points de suture, la plaie se désunit presque complètement, montrant des tissus blafards, sans vitalité.

On rapprocha les bords de la plaie avec des bandelettes d'emplâtre à l'oxyde de zinc, et on la toucha avec de la teinture d'iode.

C'est alors que fut institué le traitement suivant. Sur la plaie on remplaça les pansements secs par des applications de ouate hydrophile imbibée d'une solution salée, comme celle qui est employée journellement dans le service, solution obtenue avec 40 grammes de sels de salies dissous dans un litre d'eau bouillie.

Au lait que prenait le malade on ajoute les œufs et 100 grammes de viande crue, par jour. On ordonne de plus un verre à liqueur, à la fin du repas, de vin iodé, obtenu avec 100 grammes de glycérine et 8 grammes de teinture d'iode pour un litre de vin.

Tous les soirs on doit mettre sur les sommets un cataplasme sinapisé, ou des ventouses sèches.

Enfin, tous les deux jours, on lui fera une injection de cinnamate de soude, injection sous-cutanée ainsi formulée : 10 centigrammes de cinnamate de soude pour 10 centimètres cubes de sérum physiologique.

Ce traitement est régulièrement continué pendant deux mois.

Le premier mois, le malade continue à faire de la fièvre et, le 20 avril, il a encore, le soir, 38° 6, et 37° 2

le matin. Pesé en ce moment, il ne pèse que 46 kil. 500. Il y a dix jours, il pesait 48 kilog. — il a donc perdu 1 kilog. 500. Et cependant il paraît tousser un peu moins. Sa plaie a de la tendance à se fermer.

Au mois de mai (15 mai) sous l'influence des compresses salées, la plaie s'est fermée complètement. On a vu les chairs peu à peu se rapprocher et elles ont perdu cette couleur blafarde des premiers jours.

Mais ce qui frappe surtout, c'est la diminution de la toux. Depuis le 25 avril, le malade n'a plus de fièvre, la température, le soir, s'élève à 37° 4, 37° 3. Le malade mange mieux. Pesé, il a gagné cinq kilog. et pèse, à l'heure actuelle, 51 kilog. Le 30 avril, le malade a encore engraissé, il pèse 55 kilogr.

Il s'est transformé : il n'a plus son aspect chétif. Il continue à prendre sa viande crue, son vin iodé, en même temps qu'il mange avec appétit. On ne lui met plus, depuis vingt jours, de cataplasmes sinapisés, le soir ; mais on continue les injections de cinnamate de soude, très régulièrement.

Le 30 mai, le malade revu ne tousse pour ainsi dire plus — il a encore augmenté de trois kilog. et pèse 58 kilog.

Le 15 juin, le malade quittait le service paraissant guéri de ses lésions pulmonaires. Il pesait alors 65 kilogr. Il ne toussait plus et, si à la percussion, on trouvait toujours de la submatité — à l'auscultation, on ne percevait plus de craquements humides ni de râles suspects — au sommet droit, sur le point où on avait

AM. . . . . Eugène (Lit 13)

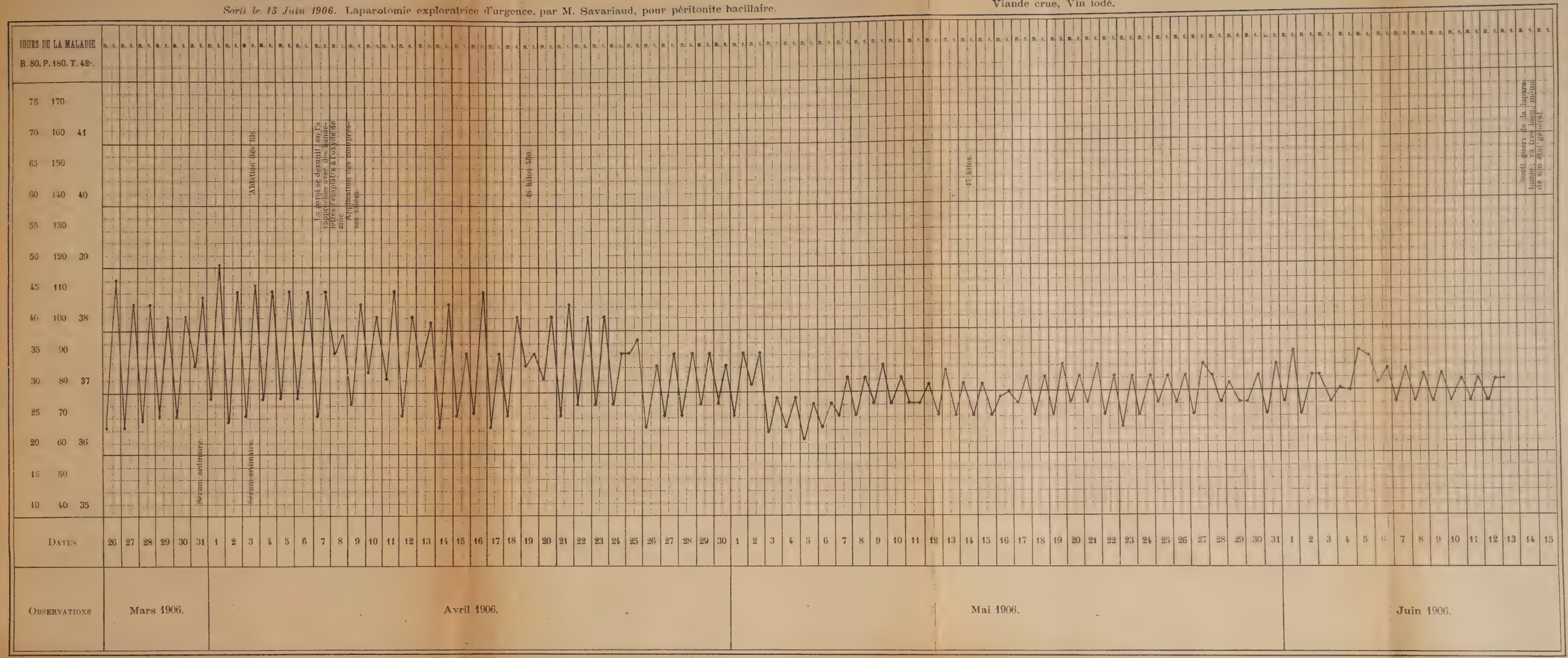
Entré le 26 Mars 1906.

Opéré d'urgence le 26 Mars 1906.

Sorti le 15 Juin 1906. Laparotomie exploratrice d'urgence, par M. Savariaud, pour péritonite bacillaire.

Cinnamate de soude.

Viande crue, Vin iodé.



noté la petite excavation, on trouvait encore de la résonnance.

Le malade nous quitte et part sur notre conseil à la campagne.

La feuille de température placée au cours de cette observation sera le meilleur témoignage de l'amélioriation apporté dans l'état de ce malade par le cinnamate de soude.

Le malade, en effet, partait à la campagne et nous revenait au bout de deux mois, ayant encore engraissé et nous disant qu'il ne toussait plus du tout, même pas le matin.

Il dut reprendre par la suite son métier de sertisseur.

C'est au début de l'année 1907 que le malade nous revint. Depuis un mois, il était grippé, toussait, faisait de la fièvre. La figure avait pâli, les traits étaient tirés.

Le Dr Reynier le reçoit dans son service le 10 février 1907.

A ce moment, la fièvre persiste malgré la quinine administrée. — Aux deux sommets, on perçoit des râles sonores sibilants et sifflants, indice d'une poussée fluxionnaire inflammatoire de date récente. — La toux était revenue, l'expectoration était abondante.

Au bout de 8 jours, nous recommençons le traitement que nous avions institué à sa première entrée dans le service, injections hypodermiques de cinnamate de soude.

Mais devant la fièvre hectique intense, nous préférons

donner ce médicament en lavements suivant la technique indiquée plus haut.

Au bout de quelques jours, le malade tousse moins, l'expectoration diminue, la fièvre ne cède pas.

Cependant, le malade, à son avis, se trouve tellement bien que, contre tout conseil, il sort, sur sa demande, le 6 mai, ayant augmenté de poids et ne présentant à l'auscultation que quelques râles difficilement perceptibles au sommet droit, et à peine un peu de submatité dans la fosse sus-épineuse gauche.

OBSERVATION III

(*Hôpital Lariboisière.*) Service du docteur Reynier.

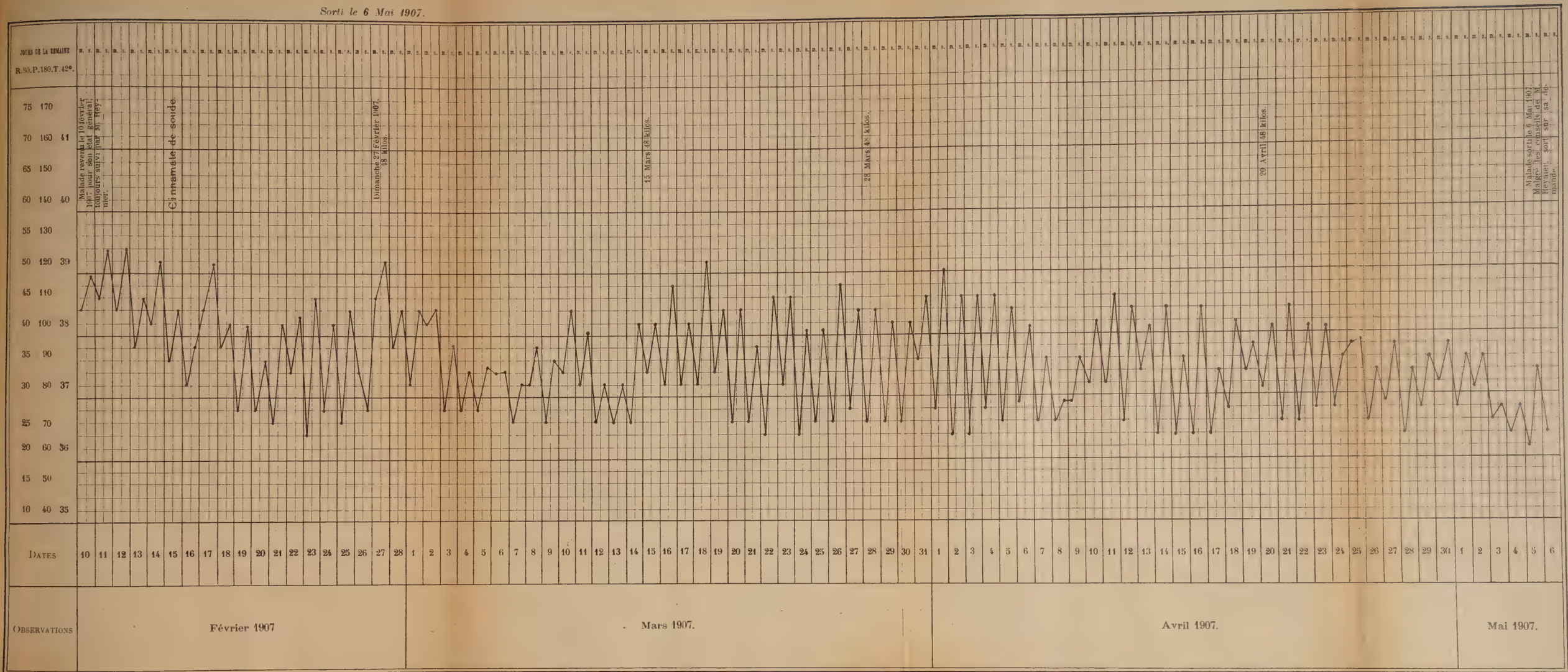
D. Alb. 24 ans, entre, le 8 octobre 1906, à l'hôpital Lariboisière dans le service du docteur Landrieux d'où il est passé dans le service du docteur Reynier pour péritonite bacillaire.

A. H. — Père mort 40 ans, maladie ? Mère, bien portante ; 3 sœurs et 4 frères ; — 2 frères morts, l'un à 21 ans, fièvre typhoïde ; l'autre à 7 ans, choléra. Les autres frères et sœurs sont bien portants. Le malade n'a fait jusqu'alors aucune maladie. Il y a 4 mois, le malade commence à faire de la fièvre chaque soir — il n'a plus d'appétit — de temps à autre, il ressent des

AM . . . . . Eugène.

Entré le 10 Février 1907.

Sorti le 6 Mai 1907.


Jours de la semaine
R.80.P.180.T.42°.
Malade revue le 10 février 1907 pour son état général toujours suivi par M. Reynier.
Cinnamate de soude
Dimanche 27 Février 1907. 48 kilos.
15 Mars 48 kilos.
23 Mars 48 kilos.
20 Avril 48 kilos.
Malade sortie 6 Mai 1907. Malgré les conseils de M. Hermel, sort sur sa demande.
Dates
Observations
Février 1907
Mars 1907.
Avril 1907.
Mai 1907.

douleurs dans le ventre, sa voix est changée, enrouée, il se plaint de douleurs sus-claviculaires — il tousse et crache, il part pour deux mois à la campagne et revient sans amélioration. A la campagne le malade remarque que son ventre est ballonné et croit de ce fait avoir engraissé — de retour à Paris, son ventre augmenté de volume est très douloureux, c'est ce qui le décide à entrer à l'hôpital.

A l'examen, le ventre est notablement augmenté de volume, l'ombilic est déplissé en doigt de gant, la circulation veineuse para-ombilicale est visible, la palpation est douloureuse, le malade est pris pour la première fois d'une diarrhée profuse qui dure 15 jours.

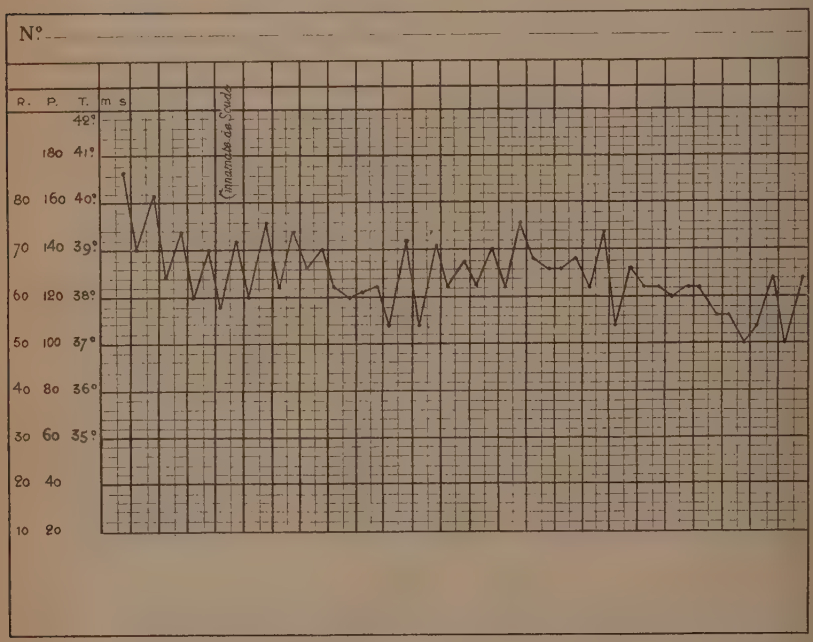
A son entrée dans le service, le 15 octobre, le Dr Reynier est frappé du volume du ventre qui, à la palpation, donne des masses indurées, en plaques, ne laissant aucun doute sur le diagnostic ; une surtout, très prononcée, se trouve au voisinage de l'ombilic.

On constate un certain épanchement liquide, et sur les flancs existe une matité qui varie en même temps que l'on fait varier la position du malade ; la diarrhée persiste, le malade tousse, a de la fièvre, 40° 7, le premier jour.

A l'auscultation : — lésions pulmonaires marquées — dyspnée intense qui fait penser à une poussée de granulie (diagnostic infirmé postérieurement). Au sommet droit, on entend des râles sous-crépitants mêlés à des râles sibilants qui font penser à une poussée de

broncho-pneumonie s'étant développée autour de lésions bacillaires — le malade est très amaigri et paraît tellement faible que toute idée d'intervention vis-à-vis de sa péritonite n'est même pas mise en discussion par aucun des assistants. — On se contente de faire donner de la quinine — compresses d'eau salée sur l'abdomen, potion de Todd — régime lacté, ventouses sur sommet droit.

Sous l'influence de ce traitement la température baisse avec de grandes oscillations.



La médication est continuée pendant 4 jours. Le 5e jour, sont commencées les injections de cinnamate de soude, à raison de 5 cent.cubes d'une solution à 1 % tous les deux jours. — A ce moment, le malade a des crachats nummulaires qui ajoutent au diagnostic. Pendant 17 jours, le même traitement est continué, on y ajoute quelquefois viande crue et vin iodé.

Au début, on ne remarque aucune modification du côté de l'abdomen, cependant la diarrhée diminue et, au bout de quelques jours, le malade n'a plus qu'une ou deux selles par jour.

20 jours après le début du traitement, la température baisse et se maintient pendant quelques jours à la normale.

Un mois après le début des injections hypodermiques de cinnamate de soude, le malade voit son expectoration diminuer et son état général s'améliorer.

Le 8 novembre, le malade qui mange avec appétit et tousse beaucoup moins est examiné par le Docteur Landrieux qui reconnaît ses lésions bacillaires, — constate de la matité du côté droit allant jusqu'au-dessous de l'omoplate et croit même percevoir un léger bruit cavitaire.

Le poids du malade, le 24 décembre 1906, est de 55 kil. 300.

Le 31 décembre, il est de 55 kil. 500.

Le 6 janvier, il est de 56 kilogs.

Le malade, qui ne tousse plus et ne crache plus, quitte

le service à la fin de janvier 1907, pesant 57 kil., pour se rendre en Bretagne, à Paimpont, son lieu de naissance.

A ce moment, l'auscultation ne révèle plus qu'une expiration prolongée et, de temps à autre, quelques râles humides fins lorsqu'on fait tousser le malade — à la percussion encore un peu de submatité — le malade ne tousse plus du tout.

Au point de vue abdominal, le ventre qui est devenu beaucoup plus souple est totalement indolore, il existe encore une plaque indurée dans la région ombilicale, plus d'ascite, plus de diarrhée.

Au mois de mars, le docteur Reynier reçoit une lettre dans laquelle le malade dit « qu'il a repris 1 kilog. 500 — que son ventre est encore ballonné, que son gâteau, il le dit lui-même, n'a pas encore complètement disparu. Ce que j'ai de bon, dit-il dans son langage naïf, c'est que si je souffre encore de temps en temps de coliques, je ne suis plus gêné du tout par la toux .»

Le malade, se sentant au mois de juin tout à fait remis, revient à Paris, puis se place comme domestique à Versailles.

Au mois de septembre, M. Reynier le revoit et le trouve en si bon état (aucune douleur abdominale, plus de gâteau, plus de toux) qu'il prit jour avec lui pour le présenter à la Société de Chirurgie.

Mais entre temps, le malade, contre tout conseil, vint se placer à Paris ; à peine y était-il depuis quelques

jours qu'il prit froid et entrait à l'hopital avec des phénomènes pulmonaires intenses, broncho-pneumonie, dyspnée.

Le malade entré dans le service du Dr Reynier vit son état empirer à tel point qu'il dut être passé dans un service de médecine où le diagnostic fut fait de pneumonie et où il mourut huit jours après.

OBSERVATION IV

Personnelle

Femme L. I, 35 ans, cuisinière.

Entre le 10 mai 1907 à l'Hôpital Lariboisière dans le service du Docteur Poirier pour pleurésie purulente du côté droit.

A son arrivée, l'épanchement paraît peu abondant, aucune intervention n'est faite.

Le 11 mai, à 6 heures du matin, l'interne de garde, M. Mocco, est appelé et se trouve en face d'une malade cyanosée, ayant une dyspnée intense, et elle est transportée sur la table d'opération où elle est trouvée à ce point faible, que l'anesthésie est jugée dangereuse. Il est procédé à la résection d'une côte. Un liquide peu purulent, plutôt séreux, mais d'une fétidité extrême

s'échappe de la plaie. Deux drains sont placés. M. Mocco fait replacer la malade dans son lit la considérant — il le dit lui-même — comme perdue.

Le 12 mai, la malade est passée à la salle Barth (Chroniques -Dr Reynier). A ce moment la température vespérale est élevée, au-dessus de 39° — Du 12 mai au 4 juin la température reste sensiblement la même, de 39° 2 à 39° 8 le soir, de 37° 9 à 38° 4 le matin.

Du liquide séreux et fétide s'échappe toujours par les drains.

Le 22 juin, M. Reynier nous demande de faire à cette malade des injections de cinnamate de soude, 10 cc. tous les deux jours d'une solution à 1 %. — La malade est dans un état de cachexie profonde, aucun appétit, sueurs nocturnes profuses, crachats nummulaires abondants. A l'auscultation, les deux sommets présentent une respiration rude, des craquements, des râles humides. A la percussion, submatité dans la fosse sus-épineuse aux deux sommets.

La malade pèse 44 kilos 300.

Sous l'influence du traitement par le cinnamate de soude, la température qui reste stationnaire pendant 6 jours, tombe le 27 mai à 37° le matin et à 37° 8 le soir. A partir de ce moment et jusqu'au 23 août (nous possédons les feuilles de température) cette température ne dépasse pas 37° 6 le soir. — Puis nous voyons l'appétit renaître, l'expectoration moins considérable, l'écoulement de la sérosité qui s'écoule par les drains diminuer.

La malade pèse le 26 juillet 47 kilogs. Les injections de cinnamate de soude sont régulièrement continuées.

Le 12 août, une nouvelle pesée nous donne 50 k. 500.

La plaie costale est complètement fermée sans trajet fistuleux.

Nous avons dit plus haut, que la température s'était maintenue normale jusqu'au 23 août, c'est qu'à cette date la malade fit une poussée de grippe, avec une température de 40° 2 le 24 août, 40° les 25 et 26, 39° 6 et 39° 2 ; le 29 août la température revient à la normale et demeure ainsi jusqu'à la sortie de la malade, qui eut lieu dans les premiers jours d'octobre 1907.

A ce moment nous avons une augmentation de poids considérable : 52 k. 500.

L'état général est excellent. A l'auscultation encore un peu de rudesse respiratoire, plus de craquements ni de râles ; à la percussion encore un peu de submatité aux deux sommets. — 4 jours après sa sortie de l'hôpital, la malade entre comme cuisinière dans une maison bourgeoise.

Nous avons eu depuis l'occasion de la revoir à plusieurs reprises, son état est demeuré excellent.

OBSERVATION V

Personnelle

Tumeur blanche du genou gauche.

Le 14 novembre 1907 entre à l'hôpital Lariboisière, dans le service du Dr Reynier, la nommée B. M... âgée de 28 ans. A. H. — Père mort accidentellement. Mère morte néoplasme. A. P. — A 16 ans, pleurésie pour laquelle elle reste 1 mois ½ à l'hôpital — A 17 ans, fausse-couche suivie de phlébite.

Au mois de mai 1905 la malade commence à souffrir du genou et reste sans se soigner jusqu'au mois d'octobre 1907, époque à laquelle elle se trouve dans l'impossibilité de marcher.

Entre à l'hôpital Lariboisière dans le service du Dr Reynier, le 14 novembre 1907, où le diagnostic est fait de tumeur blanche du genou.

La malade est en état d'anémie profonde et d'amaigrissement notable.

Sueurs nocturnes profuses, toux, expectoration, fièvre hectique, perte de l'appétit.

A l'auscultation : dans la fosse sus-épineuse du côté droit, matité, respiration rude avec râles humides fins.

Le genou est mis dans un appareil plâtré.

Le 11 décembre nous commençons à faire à cette ma-

lade, tous les deux jours, une injection hypodermique de 5 cc. d'une solution de cinnamate de soude à 1 %.

Au bout de 14 jours, les sueurs nocturnes ont complètement disparu, la malade mange avec appétit. L'augmentation de poids est de 2 livres ½.

Au bout de cinq semaines après le début du traitement, plus de toux ni d'expectoration. Et lorsque la malade quitte le service le 8 mars 1908, son augmentation totale de poids est de 11 livres ½.

A l'auscultation il existe encore un peu de submatité dans la fosse sus-épineuse, un peu de rudesse de la respiration, disparition complète des râles humides.

Le gonflement de l'articulation est à peu près complètement disparu, l'ankylose est incomplète.

L'état général est bon.

La malade qui, depuis son départ de l'hôpital, est revenue à plusieurs reprises se montrer à nous, est dans un état général des plus satisfaisants.

OBSERVATION VI

Personnelle

Femme T. E. 30 ans sans profession. A. H. — Mère morte congestion cérébrale. Père, mort — accident. Sept frères et sœurs tous bien portants.

A. P. — En 1899, la malade est opérée — hystérec-

tomie — ovariotomie (probablement pour bacillose des ovaires).

En 1905, au mois d'août, grattage de l'annulaire gauche pour ostéite bacillaire ; au mois de septembre, amputation de ce doigt.

En 1906, au mois de février, amputation des 2 premières phalanges de l'index gauche.

En 1906, au mois de mars, ostéo-arthrite métatarsienne — injections de chlorure de zinc.

En 1906, au mois d'octobre, amputation du pied.

En 1906, au mois de novembre, ablation de ganglions tuberculeux, aisselle gauche.

En 1907, au mois de juin, la malade nous est présentée par le Dr Reynier qui nous demande de lui appliquer le traitement par le cinnamate de soude.

A ce moment, à la seule inspection on aperçoit la chaîne ganglionnaire carotidïenne faisant saillie — ganglions sous-maxillaires volumineux.

La malade a maigri, n'a plus d'appétit, elle tousse et a des sueurs nocturnes profuses. A l'auscultation prédominance du côté droit de râles humides et de craquements, submatité des deux fosses sus-épineuses.

La malade très nerveuse, se prête difficilement aux injections hypodermiques.

Durant quelque temps du sérum de Marmoreck lui fut donné en lavements, mais sans grand résultat.

Ce n'est qu'à la suite d'injections intra-rectales de cinnamate de soude à raison de 10 cc. tous les deux jours

d'une solution à 1 % que la malade vit son état s'améliorer, l'expectoration diminuer, l'appétit renaître, le poids augmenter, les masses ganglionnaires diminuer de volume.

Jusqu'à maintenant, la malade qui n'habite pas Paris a bien voulu venir se montrer régulièrement à nous et chaque fois nous n'avons pu que constater une amélioration sensible.

Il y a 8 jours à peine, à notre dernier examen, nous voyons une malade, mangeant bien, engraissée, ne toussant ni ne crachant plus, et ne présentant à l'auscultation que de temps à autre quelques râles difficilement perceptibles, une expiration un peu soufflante et à la percussion une très légère submatité aux sommets. Les masses ganglionnaires ont complètement disparu. L'état général est très bon.

L'observation de cette malade traitée par le cinnamate de soude en lavements tend à démontrer que c'est sans inconvénient et sans rien perdre de sa valeur thérapeutique que ce médicament pourra être ainsi administré lorsque, pour une raison quelconque, la fièvre en particulier, les injections hypodermiques seront contre-indiquées.

OBSERVATION VII

Personnelle

Femme L. B., 30 ans, artiste lyrique. Entre le 7 novembre à l'hôpital Lariboisière.

Le diagnostic clinique est fait de fibrome. A ce moment, la malade qui, tous les soirs, fait de la fièvre, est dans un état d'anémie tellement prononcé qu'on dut la soumettre avant de l'opérer à un traitement médical : les injections hypodermiques de cinnamate de soude.

Au début du traitement, la malade tousse et a une expectoration abondante ; à l'auscultation : respiration un peu rude, expiration prolongée avec prédominance au sommet droit.

A la percussion : submatité dans la fosse sus-épineuse du côté droit.

La malade pèse 50 kilogs 200.

Sous l'influence du traitement, la toux disparaît, les forces renaissent, l'expectoration diminue, le poids est le 16 décembre de 53 kilogs, il n'y a plus de fièvre et l'état de la malade est tellement satisfaisant qu'elle subit le 18 décembre l'opération de la laparotomie.

Le diagnostic clinique : fibrome fait place au diagnostic post-opératoire : métrite fongueuse avec hydrosalpynx double, et il est procédé à une hystérectomie subtotale sans drainage.

Les injections de cinnamate de soude sont continuées, et la malade sort le 8 janvier 1908 en parfait état, ne toussant, ne crachant plus, et ne présentant plus à l'auscultation qu'un peu de rudesse respiratoire.

Nous avons revu la malade deux mois après, son état général était toujours très bon. Nous la priâmes de revenir nous voir au cas où de nouveau elle tousserait ou maigrirait; elle ne revint pas, et il y a deux mois, nous apprîmes qu'elle était en bonne santé.

OBSERVATION VIII

Personnelle

B. A. Couturière, 25 ans. Entrée à l'Hôpital Lariboisière le 16 mai 1907.

A. H. Inconnus.

A. P. Il y a 8 ans, bronchite. La malade a considérablement maigri, tousse et crache beaucoup, se plaint de douleurs sus-claviculaires. Pertes blanches, anémie profonde.

A l'auscultation : aux deux sommets on perçoit des râles sous-crépitants et quelques craquements. Râles humides.

A la percussion : submatité aux deux sommets.

Le traitement par le cinnamate de soude est institué.

La malade voit bientôt sa toux disparaître, son

expectoration diminuer, son état général devenir meilleur, et le 17 juin 1907, elle peut être opérée d'une salpingite double pour laquelle il est fait une hystérectomie abdominale totale.

Signalons en passant, pour être complet que, durant l'opération, un accident chloroformique nécessita une trachéotomie — suture immédiate de la trachée par plans superficiels.

Les suites post-opératoires sont excellentes. L'état général continue à s'améliorer, l'appétit est excellent, la malade ne tousse ni ne crache plus et, lorsqu'elle quitte l'hôpital le 16 juillet, à l'auscultation on trouve une respiration encore un peu rude, mais on n'entend plus ni râles, ni craquements.

CONCLUSIONS

La toxicité du cinnamate de soude est très faible, et c'est non seulement sans inconvénient, mais avec avantage que les doses de ce médicament données par les formulaires peuvent être augmentées.

A l'injection intraveineuse assez difficile et dangereuse, nous préférons l'injection hypodermique à la dose de 5 cc. à 10 cc. d'une solution contenant 1 gramme de cinnamate de soude dans 100 cc. de sérum physiologique, et cela au moins tous les deux jours.

Il est incontestable que le traitement de Landerer par l'acide cinnamique et le cinnamate de soude représente un progrès positif dans la thérapeutique antituberculeuse.

Nous ne pouvons pas dire malheureusement que le cinnamate de soude soit un médicament spécifique de la tuberculose, mais ce que nous pouvons dire, c'est que nous avons en lui un agent thérapeutique antibacillaire sur lequel on peut compter.

Nous possédons dans le cinnamate de soude un moyen des plus précieux de relever les forces des tuberculeux, d'augmenter leur appétit, de calmer, voire même faire disparaître leur toux, de diminuer et souvent tarir leur expectoration, de déterminer, comme le dit Landerer, au niveau de leurs lésions pulmonaires, un processus inflammatoire de guérison, de diminuer en quantité notable le nombre des bacilles tuberculeux.

Nous avons été frappé de pouvoir obtenir par ce traitement, chez certains sujets très atteints, des améliorations telles que nous avons pu être en droit de les considérer comme des guérisons.

Puisse l'emploi du cinnamate de soude continuer à justifier ce que nous venons de dire, et à apporter aux tuberculeux, si nombreux, soulagement et guérison !

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Landerer. — *Le Traitement de la Tuberculose et la cicatrisation des processus tuberculeux*, 1899.

Richter et Spiro. — *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1894.

Stokwiss. — *Leçons de Pharmacothérapie*, I, II.

Dr Ulecia. — *Revue de médecine et de chirurgie pratique*, *Annales de l'Institut Pasteur* (Nov. 1900).

Bezançon et Labbé. — *Traité d'Hématologie*, 1900.

Dr Salvador Albasanz. — *Empleo del Cinamato de sosa en la tuberculosis pulmonar*. Madrid, 1903.

Dr Espina. — *Revista de Medicina y Cirurgia practicas*, 1901, Tome LI, page 213.

Dr Brissemoret. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, Tome LXII, page 412.

Impressions Artistiques L.-Marcel Fortin et Cie, 6, Chaussée d'Antin, Paris.